

**PENGHANTARAN HESPERIDIN DENGAN KOMBINASI
POLIMER ALGINAT–KITOSAN DALAM MATRIKS
HIDROGEL MUKOADHESIF**

NASKAH PUBLIKASI



Oleh :

MARYONO

I 211 11 003

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2015

**PENGHANTARAN HESPERIDIN DENGAN KOMBINASI
POLIMER ALGINAT–KITOSAN DALAM MATRIKS
HIDROGEL MUKOADHESIF**

NASKAH PUBLIKASI

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas
Tanjungpura Pontianak**



Oleh :

MARYONO

I 211 11 003

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2015

NASKAH PUBLIKASI

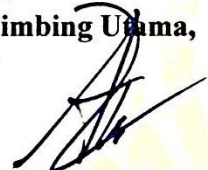
PENGHANTARAN HESPERIDIN DENGAN KOMBINASI POLIMER ALGINAT-KITOSAN DALAM MATRIKS HIDROGEL MUKOADHESIF

Oleh :
Maryono
NIM : I 211 11 003

Telah Dipertahankan Dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 13 Agustus 2015

Disetujui,

Pembimbing Utama,


Andhi Fahrurroji, M.Sc., Apt.
NIP. 1984 0819 2008 121 003

Pembimbing Pendamping,


Bambang Wilianto, M.Sc., Apt.
NIP. 1984 1231 2009 121 005

Penguji I,


Pratiwi Apridamayanti, M.Sc., Apt.
NIP. 1986 0418 2009 122 009

Penguji II,


Nera Umilia Purwanti, M.Sc., Apt.
NIP. 1981 0224 2008 112 003

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura


dr. Arif Wicaksono, M.Biomed
NIP. 1983 1030 2008 121 002

Lulus tanggal : 13 Agustus 2015
No. SK Dekan FK Untan : 3577/UN22.9/DT/2015
Tanggal : 27 Agustus 2015

PENGHANTARAN HESPERIDIN DENGAN KOMBINASI POLIMER ALGINAT-KITOSAN DALAM MATRIKS HIDROGEL MUKOADHESIF

Maryono¹, Andhi Fahrurroji², Bambang Wijianto³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

²Bagian Teknologi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

³Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

ABSTRAK

Hesperidin merupakan flavonoid yang berasal dari tanaman jeruk yang dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes. Pemanfaatan hesperidin memiliki keterbatasan karena bioavailabilitasnya yang rendah, sehingga dilakukan modifikasi penghantarannya ke dalam bentuk hidrogel agar dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum dari hidrogel dengan kombinasi polimer alginat-kitosan yang dapat meregulasi pelepasan hesperidin secara *in vitro*. Metode yang digunakan untuk memprediksi formula optimum adalah desain faktorial dengan program *Design Expert 7.0.0 Trial*. Rancangan formula awal untuk memprediksi formula optimum terdiri dari 4 formula dengan perbandingan polimer alginat dan kitosan berturut-turut 1,5:0,25; 3,0:0,25; 1,5:0,75; dan 3,0:0,75. Hasil observasi menunjukkan formula optimum dengan perbandingan polimer alginat dan kitosan sebesar 3,0% (alginat) dan 0,75% (kitosan), dengan respon untuk efisiensi penjeratan sebesar 93,56%; indeks pengembangan pH 5,0 sebesar 0,0962; indeks pengembangan pH 6,8 sebesar 0,1986; kekuatan mukoadhesif sebesar 0,1611 N/cm²; konstanta laju pelepasan obat pada pH 5,0 sebesar 0,0451 menit⁻¹; dan konstanta laju pelepasan obat pada pH 6,8 sebesar 0,2171 menit⁻¹. Berdasarkan uji *one sampel t-test* pada program R 3.0.2 modul R *commander* (Rcmdr) mengindikasikan bahwa formula hasil observasi tidak berbeda signifikan dengan hasil prediksi (*p-value*>0,05). Hasil menunjukkan bahwa metode desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan formula optimum dari hidrogel mukoadhesif hesperidin.

Kata kunci : Alginat, Desain Faktorial, Hesperidin, Hidrogel, Kitosan

HESPERIDIN DELIVERY WITH ALGINATE-CHITOSAN COMBINATION WITHIN MUCOADHESIVE HYDROGEL MATRICES

Maryono¹, Andhi Fahrurroji², Bambang Wijianto³

¹Pharmacy Study Program, Medical Faculty, Tanjungpura University

²Technology Pharmacy Section, Medical Faculty, Tanjungpura University

³Chemical Pharmacy Section, Medical Faculty, Tanjungpura University

ABSTRACT

Hesperidin is the flavonoid obtained from *Citrus* fruit that has been reported to have antidiabetic effect. Hesperidin indicated have low bioavailability. Modification of its delivery into hydrogel formulation is expected to increase the bioavailability. The aim of this study was to determine the optimum formula of alginate-chitosan combination's hydrogel that show the ability to regulate hesperidin release. Factorial design from Design Expert 7.0.0 Trial was used to trace an optimum formula. Hidrogel of hesperidin consisting of various concentration alginate and chitosan in proportion 1,5:0,25; 3,0:0,25; 1,5:0,75; and 3,0:0,75. The optimum formula for preparation alginate-chitosan hydrogel was alginate concentration of 3,0% and chitosan concentration of 0,75% that showed the entrapment efficiency respons of 93,56%; pH 5,0 swelling index of 0,0962; pH 6,8 swelling index of 0,1986; mucoadhesive strength of 0,1611 N/cm²; pH 5,0 drug release constant of 0,0451 minute⁻¹; and pH 6,8 drug release constant of 0,2171 minute⁻¹. Based on independent sample t-test from R 3.0.2 module R commander (Rcmdr) programme, the observation result indicated not significantly different with the prediction (p-value > 0,05). Therefore, in this work, the factorial design method can be used to determine the optimum formula of mucoadhesive hesperidin hydrogel.

Key words : Alginate, Chitosan, Factorial Design, Hesperidin, Hydrogel

1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi saat tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif.⁽¹⁾ Kasus diabetes melitus tipe II memiliki prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan tipe I dengan persentase 85%-95% dari total kasus yang terjadi. Diabetes melitus tipe II merupakan kondisi yang dikenal sebagai resistensi insulin.^(2,3)

Penggunaan bahan alam menjadi pilihan terapi yang lebih menguntungkan dibandingkan obat sintetik karena me-

iliki efek samping yang rendah. Favonoid buah jeruk seperti hesperidin telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas anti-diabetes yang bekerja dengan cara meningkatkan kapasitas pelepasan serta sensitifitas insulin.^(4,5)

Pengkonsumsian hesperidin secara peroral diketahui memiliki bioavailabilitas yang rendah (<25%).⁽⁶⁾ Strategi farmasetik dapat diterapkan untuk mengatasi masalah dalam sistem penghantaran hesperidin, salah satunya adalah hidrogel yang dewasa ini mendapat banyak perhatian karena memiliki banyak kelebihan sebagai sistem penghantaran obat. Hidrogel dapat

meregulasi pelepasan obat melalui perubahan volume gel yang diinduksi oleh lingkungannya seperti kondisi pH, sehingga dapat diterapkan pada penghantaran hesperidin agar terlepas pada intestinal.⁽⁷⁻⁹⁾

Penelitian menunjukkan bahwa kombinasi alginat dan kitosan dapat menghasilkan hidrogel yang memiliki sifat pH-sensitif dan kemampuan mukoadhesif.^(10,11) Hidrogel dengan sifat pH-sensitif dapat dengan cepat merespon stimuli pH eksternal sehingga dapat menjadi pembawa obat yang efektif dalam saluran intestinal.⁽¹²⁾ Hesperidin yang didesain menjadi hidrogel mukoadhesif dapat menjadi jawaban atas permasalahan bioavailabilitas yang ditemukan pada hesperidin.

2. Alat dan Bahan

2.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain, pH meter digital (Ho-riba model D-51E), *magnetic stirrer* (Schott model D-55122 Mainz), dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu model 2450).

2.2. Bahan

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini antara lain, hesperidin

(Sigma Aldrich, *Batch* No. SLBJ1 579V), natrium alginat (Shadong Bio-Technologi, *Batch* No. 975-8746 8-88), kitosan (Biotech Surindo, *Batch* No. 10A0215. F.HM.CHC).

3. Metode

3.1. Pembuatan Formula

Larutan alginat dipersiapkan dengan cara melarutkan natrium alginat dengan akuades deionisasi dan diaduk dengan *magnetic stirrer* pada suhu kamar (25°C), sedangkan larutan kitosan dipersiapkan dengan cara mencampurkan sejumlah kitosan ke dalam larutan asam asetat 1% (b/v), setelah itu diaduk dengan *magnetic stirrer* pada suhu kamar (25°C) hingga kitosan terlarut sepenuhnya.⁽¹³⁾

Hidrogel dibuat dengan terlebih dahulu mensuspensikan serbuk hesperidin ke dalam larutan alginat sambil terus diaduk hingga homogen, campuran alginat–hesperidin selanjutnya ditetes secara langsung ke dalam larutan kitosan yang mengandung kalsium klorida 0,75% (b/v) menggunakan *hypodermic syringe* 5 mL dan campuran diaduk secara konstan untuk membentuk kompleks alginat–hesperidin–kitosan.⁽¹⁴⁾

Hasil campuran ditempatkan pada *petridish* dan disimpan selama 48 jam

Tabel 1. Formula Hidrogel Hesperidin

No	Bahan	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
1.	Hesperidin (mg)	50	50	50	50
2.	Alginat (mL)	10	10	10	10
3.	Kitosan (mL)	10	10	10	10
4.	Kalsium Klorida 0,75% (mL)	10	10	10	10

Keterangan: F₁ = Alginat 1,50% : Kitosan 0,25%; F₂ = Alginat 3,00% : Kitosan 0,25%; F₃=Alginat 1,50% : Kitosan 0,75%; F₄ = Alginat 3,00% : Kitosan 0,75%

pada suhu kamar agar diperoleh gel kering. Hidrogel yang telah kering selanjutnya dipersiapkan untuk analisis lebih lanjut.

3.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum hesperidin dilakukan dalam dapar pH 5,0 dan dapar pH 6,8. Sejumlah hesperidin ditimbang serta dilarutkan dalam dapar pH 5,0 dan dapar pH 6,8 sehingga diperoleh larutan stok 100 ppm. Larutan dengan konsentrasi 22 ppm dipersiapkan dari larutan stok dan dibaca serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm terhadap blanko dapar pada spektrofotometer UV.⁽¹⁵⁾

3.3. Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku hesperidin dibuat dalam dapar pH 5,0 dan dapar pH 6,8. Ditimbang sejumlah hesperidin dengan seksama setelah itu dilarutkan dengan dapar pH 5,0 dan dapar pH 6,8 keduanya diaduk homogen sehingga diperoleh larutan stok 100 ppm. Larutan stok 100 ppm kemudian diencerkan hingga diperoleh seri konsentrasi 4, 10, 16, 22, 28 dan 34 ppm. Proses pembuatan seri larutan untuk kurva baku dilakukan repetisi 6x yang dilakukan dari larutan baku yang tersedia.⁽¹⁶⁾

3.4. Uji Efisiensi Penjeratan

Sejumlah hidrogel kering yang ekuivalen dengan 50 mg hesperidin ditempatkan pada mortar dan dihancurkan hingga menjadi serbuk halus, setelah itu dilarutkan dalam NaOH 0,2 N dan dibiarkan selama 24 jam. Larutan disaring menggunakan kertas *Whatman* No. 01 dan bagian bening dianalisis kandungan

hesperidinnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum hesperidin. Hasil yang diperoleh menunjukkan jumlah hesperidin yang terjerat dalam matriks hidrogel. Efisiensi penjeratan ditentukan berdasarkan persamaan 1.⁽¹⁷⁾

$$\text{Efisiensi Penjeratan} = \frac{a}{b} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

Ket : a = Jumlah Hesperidin yang Diperoleh
b = Jumlah Hesperidin secara Teoritis

3.5. Uji Kemampuan Mengembang

Pengujian kemampuan mengembang dilakukan dengan variasi pH yakni pH 5,0 dan pH 6,8 untuk mengkarakterisasi sifat pH-sensitif dari hidrogel. Hidrogel yang telah dikeringkan ditimbang 5,0 mg dan ditempatkan dalam larutan dapar. Sampel di keluarkan dari larutan dapar pada interval waktu yang telah di tetapkan dan ditimbang bobot hidrogel basah. Rasio pengembangan (RP) hidrogel ditentukan berdasarkan persamaan 2.⁽¹⁸⁾

$$\text{RP (\%)} = \left(\frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

Ket : W_s = Bobot Hidrogel Akhir
W_d = Bobot Hidrogel Awal

3.6. Uji Kekuatan Mukoadhesif

Kekuatan mukoadhesif diukur dengan menggunakan modifikasi keseimbangan timbangan. Hidrogel yang diuji ditempatkan pada mukosa usus sapi yang terdapat didalam dapar. Kemudian, pada sisi yang lain tambahkan air perlahan dengan kecepatan 100 tetes per menit. Penambahan air dihentikan saat hidrogel terlepas dari mukosa usus sapi. Berat air yang menyebabkan terlepasnya hidrogel dihitung sebagai kekuatan mukoadhesif (g) yang ditentukan berdasarkan persamaan 3 dan 4.⁽¹⁹⁾

$$DA (N) = \frac{KM}{1000} \times 9,81 \dots\dots\dots (3)$$

$$KI (N/cm^2) = \frac{DA (N)}{A (cm^2)} \dots\dots\dots (4)$$

Ket : DA = Daya Adhesi
 KM = Kekuatan Mukoadhesif
 KI = Kekuatan Ikat
 A = Luas Permukaan

3.7. Uji Pelepasan Secara *In Vitro*

Sampel hidrogel yang ekuivalen dengan 50 mg hesperidin digunakan dalam setiap pengujian. Uji pelepasan hesperidin dari matriks hidrogel dilakukan dengan metode keranjang. Digunakan 900 mL larutan dapar pH 5,0 dan 6,8 dalam erlenmeyer dan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm pada suhu $37 \pm 0,5^\circ C$.⁽²⁰⁾ Analisis dalam pH 5,0 dilakukan selama 4 jam sedangkan pada pH 6,8 selama 5 jam serta dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum hesperidin. Data pelepasan dianalisis dengan persamaan Korsmeyer-Peppas yang ditunjukkan pada persamaan 5.⁽²¹⁾

$$\log R = \log K + n \log t \dots\dots\dots (5)$$

Ket : R = Jumlah Obat Terdisolusi
 K = Konstanta Laju Pelepasan
 n = Eksponen Pelepasan Obat
 t = Waktu *Sampling*

3.8. Analisis Data

Data dari hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan program *Design Expert 7.0.0 Trial* sehingga diperoleh kadar optimum untuk mendapatkan kualitas hidrogel yang paling baik. Analisis kemudian dilanjutkan dengan menggunakan program R 3.0.2 modul R *commander* (Rcmdr) untuk

melihat signifikansi antara nilai teoritis dan observasi.

4. Hasil dan Pembahasan

Hasil observasi memperlihatkan bahwa hesperidin memiliki panjang gelombang maksimum 283,3 nm. Data panjang gelombang maksimum tersebut digunakan untuk membuat kurva baku dalam berbagai konsentrasi sehingga diperoleh persamaan yang akan digunakan untuk menghitung jumlah obat yang dilepaskan setiap satuan waktu tertentu.

Hasil dari pengukuran absorbansi pada berbagai konsentrasi tersebut memberikan nilai linieritas yang baik dapat dilihat dari nilai $r = 0,9999$ dengan persamaan regresi linier pada persamaan 6 untuk pH 5,0 dan nilai $r = 0,9997$ dengan persamaan regresi linier pada persamaan 7 untuk pH 6,8.

$$y = 0,0267x + 0,01185 \dots\dots\dots (6)$$

$$y = 0,0278x + 0,01013 \dots\dots\dots (7)$$

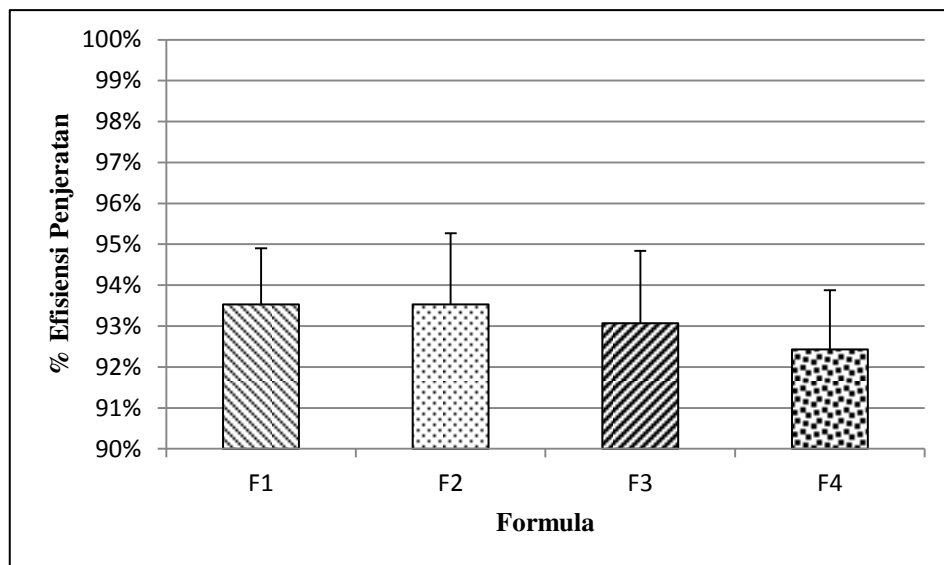
4.1. Uji Efisiensi Penjeratan

Hasil pengujian menunjukkan persentase obat yang terdapat dalam empat formula hidrogel masing-masing untuk formula 1 = 93,53%; formula 2 = 93,53%; formula 3 = 93,07%; dan formula 4 = 92,43%. Formula 1 dan 2 diketahui memiliki EP tertinggi sedangkan formula 4 memiliki EP terendah. Perbandingan keempatnya terlihat seperti yang ditampilkan pada gambar 1. Persamaan faktorial untuk respon EP ditunjukkan pada persamaan 8.

$$EP = 93,14 - 0,16A - 0,39B - 0,16AB \dots\dots\dots (8)$$

Keterangan : A = variasi Alginat

B = variasi Kitosan



Keterangan: F1 = Alginat 1,50% : Kitosan 0,25%; F2 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,25%;
F3=Alginat 1,50% : Kitosan 0,75%; F4 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,75%

Gambar 1. Diagram Pengujian Efisiensi Penjeratan

Berdasarkan persamaan 8 terlihat bahwa koefisien A, B, dan AB bernilai negatif, yang berarti bahwa EP akan menurun dengan meningkatnya konsentrasi polimer alginat dan kitosan serta interaksi keduanya, melalui persamaan dapat diketahui bahwa kitosan memiliki pengaruh yang lebih besar dalam menyebabkan penurunan EP.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi kitosan tinggi (formula 4) memiliki nilai EP yang terendah. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kitosan memiliki efek negatif terhadap EP pada konsentrasi tinggi, hal ini dikarenakan kitosan dapat menginduksi terbentuknya agregat saat ditambahkan ke dalam polimer alginat.⁽²²⁾

4.2. Uji Kemampuan Mengembang

Pengujian yang dilakukan memperlihatkan karakter pengembangan hidrogel dalam medium dapar pH 5,0 dan 6,8. Hasil pengujian menunjukkan bahwa

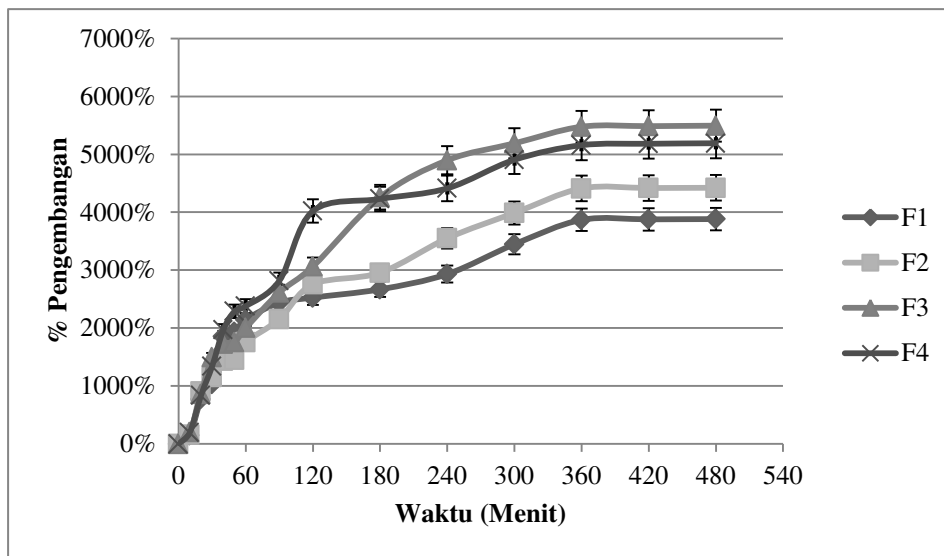
dalam pH 5,0 hidrogel mengembang secara perlahan apabila dibandingkan dalam pH 6,8. Berdasarkan gambar 2 dan 3 memperlihatkan bahwa lama pengembangan berkorelasi positif dengan kemampuan pengembangan hidrogel, semakin lama waktu pengembangan akan meningkatkan persen pengembangan. Persamaan faktorial untuk respon IP pH 5,0 dan pH 6,8 berturut-turut ditunjukkan pada persamaan 9 dan 10.

$$\text{IP pH 5,0} = 0,090 + 0,001219A + 0,014B - 0,008318AB \dots\dots\dots (9)$$

$$\text{IP pH 6,8} = 0,14 + 0,012A + 0,020B + 0,028AB \dots\dots\dots (10)$$

Keterangan : A = variasi Alginat
B = variasi Kitosan

Persamaan 9 dan 10 memperlihatkan bahwa kitosan memiliki pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan nilai IP pH 5,0 dan pH 6,8 akan tetapi interaksi keduanya secara langsung mempengaruhi penurunan IP pH 5,0 namun meningkatkan IP pH 6,8.

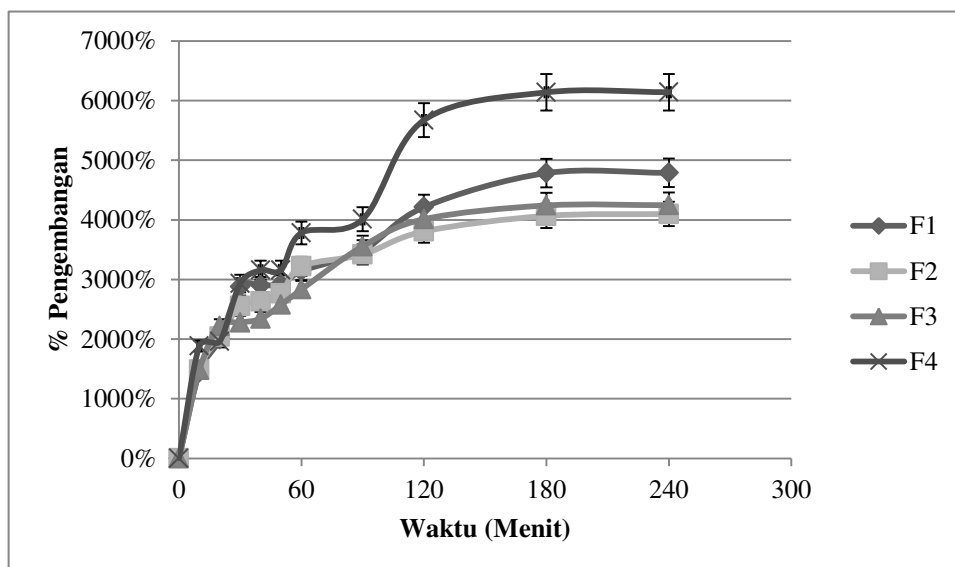


Keterangan: F1 = Alginat 1,50% : Kitosan 0,25%; F2 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,25%;
F3=Alginat 1,50% : Kitosan 0,75%; F4 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,75%

Gambar 2. Grafik Pengembangan Hidrogel dalam pH 5,0

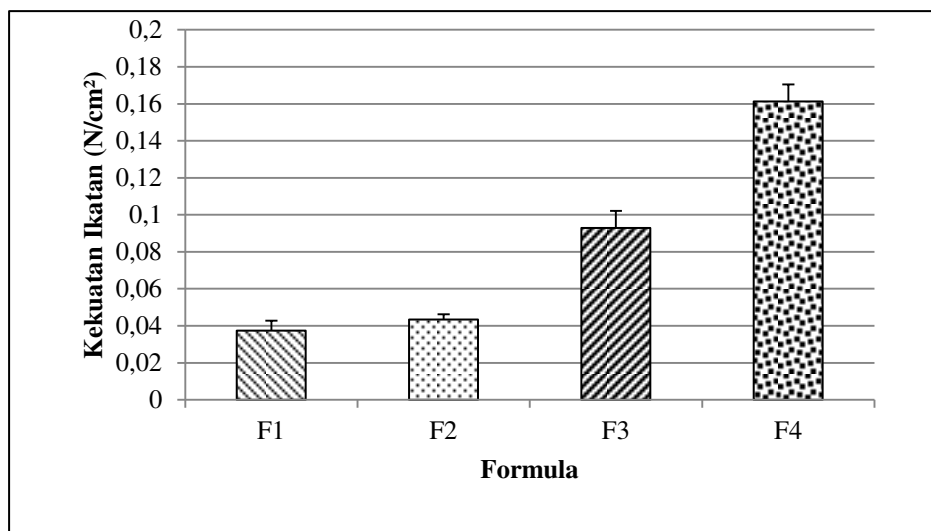
Kecepatan pengembangan merupakan salah satu indikator uji untuk sediaan obat diperlama, terutama untuk sediaan obat yang pelepasannya dikendalikan oleh daya pengembangan. Hasil pengujian menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara pengujian dalam pH 5,0 dan pH 6,8.

Pengembangan yang terjadi pada pH 5,0 cenderung lebih lambat dalam mencapai kestabilan dalam pengembangannya akibat adanya tahanan gaya yang diakibatkan oleh ikatan hidrogen yang kuat antara gugus $-\text{COOH}$ dari molekul alginat dan gugus $-\text{OH}$ dari kedua molekul,⁽²³⁾ akibatnya terjadi perembesan



Keterangan: F1 = Alginat 1,50% : Kitosan 0,25%; F2 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,25%;
F3=Alginat 1,50% : Kitosan 0,75%; F4 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,75%

Gambar 3. Grafik Pengembangan Hidrogel dalam pH 6,8



Keterangan: F1 = Alginat 1,50% : Kitosan 0,25%; F2 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,25%;
F3=Alginat 1,50% : Kitosan 0,75%; F4 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,75%

Gambar 4. Diagram Pengujian Kekuatan Mukoadhesif

molekul air ke dalam struktur polimer cenderung menjadi lebih lambat, sedangkan pada pH 6,8 pengembangan dapat terjadi lebih signifikan akibat efek pelindung (*shielding effect*) dari kitosan yang tidak cukup kuat untuk mencegah atau memperlambat pengembangan.⁽²⁴⁾ Hal ini memperlihatkan bahwa hidrogel yang dihasilkan memiliki karakter pH sensitif.

4.3. Uji Kekuatan Mukoadhesif

Hasil pengujian memperlihatkan bahwa formula 4 memiliki kekuatan mukoadhesif yang paling besar. Gambar 4 menunjukkan bahwa peningkatan rasio konsentrasi kitosan mengakibatkan peningkatan kekuatan mukoadhesif dari hidrogel. Persamaan faktorial untuk respon kekuatan mukoadhesif ditunjukkan pada persamaan 11.

$$KM = 0,084 + 0,019A + 0,043B + 0,016AB \dots (11)$$

Keterangan : A = variasi Alginat
B = variasi Kitosan

Berdasarkan persamaan 11 terlihat bahwa kitosan memiliki pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan nilai kekuatan mukoadhesif jika dibandingkan dengan alginat maupun hasil interaksinya. Kitosan yang bersifat kationik diketahui dapat mengalami gaya elektrostatis dengan glikoprotein mukus yang bersifat anionik, sehingga meningkatkan kekuatan mukoadhesifnya.⁽²⁵⁾ Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi kitosan tertinggi (formula 3 dan 4) memiliki nilai kekuatan mukoadhesif yang terbesar.

4.4. Pengujian Pelepasan Obat

Pengujian dalam medium pH 5,0 menunjukkan bahwa terjadinya pelepasan obat kurang dari 15% pada tiap formula. Pelepasan paling tinggi terjadi pada formula 1 dengan pelepasan mencapai 14,88%, sedangkan yang paling kecil terlihat pada formula 4, yakni hanya 10,37% selama 4 jam pengujian, sedangkan Pengujian dalam medium pH

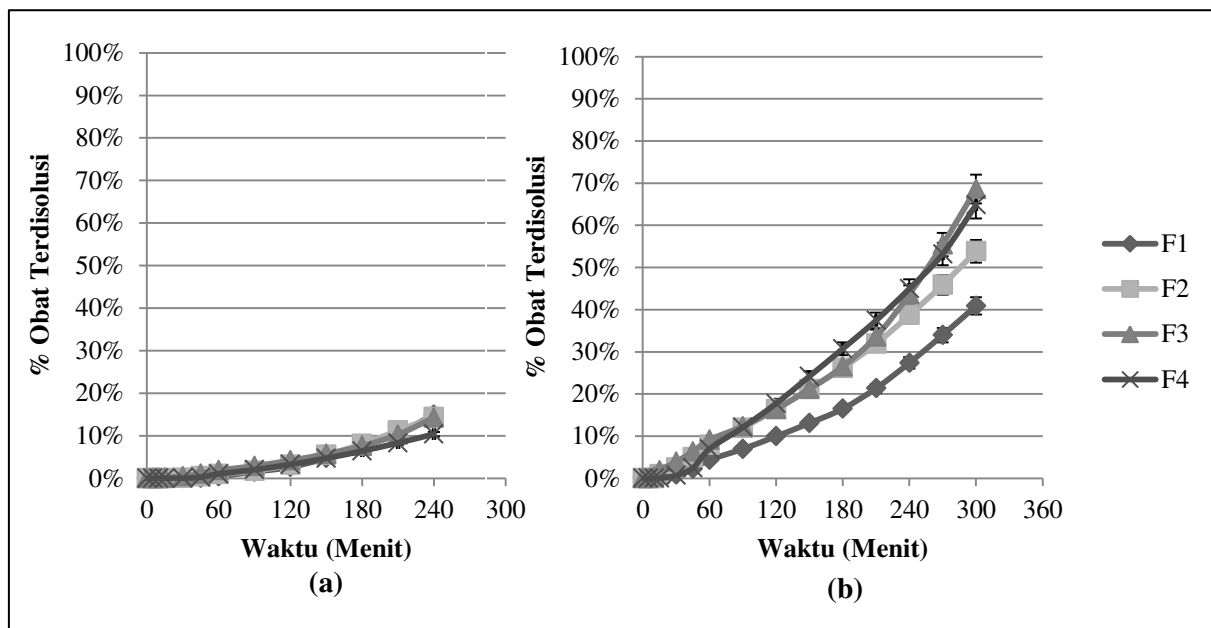
6,8 memperlihatkan laju pelepasan yang berbeda.

Pelepasan paling tinggi terjadi pada formula 3 dengan pelepasan mencapai 68,61%, sedangkan yang terendah adalah formula 1, yakni 40,88% selama 5 jam pengujian. Persamaan

besar dalam menyebabkan terjadinya peningkatan nilai k pH 6,8.

4.5. Penentuan Formula Optimum

Data-data hasil pengujian respon yang telah diolah, kemudian disimpulkan oleh program *Desain Expert 7.0.0 Trial* untuk menentukan kombinasi terbaik dari



Keterangan: F1 = Alginat 1,50% : Kitosan 0,25%; F2 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,25%; F3=Alginat 1,50% : Kitosan 0,75%; F4 = Alginat 3,00% : Kitosan 0,75%

Gambar 5. Grafik Persen Obat Terdisolusi, (a) pH 5,0 dan (b) pH 6,8

faktorial untuk respon pelepasan pada pH 5,0 dan pH 6,8 berturut-turut ditunjukkan pada persamaan 12 dan 13.

$$k \text{ pH } 5,0 = 0,053 - 0,0027A - 0,0043B - 0,0029AB \quad (12)$$

$$k \text{ pH } 6,8 = 0,18 + 0,013A + 0,029B - 0,0098AB \quad (13)$$

Keterangan : A = variasi Alginat
B = variasi Kitosan

Berdasarkan persamaan 12 terlihat bahwa kitosan memiliki pengaruh yang lebih besar dalam menyebabkan terjadinya penurunan nilai k pH 5,0 sedangkan pada persamaan 13 memperlihatkan bahwa kitosan memiliki pengaruh yang lebih

perbandingan polmer yang dipergunakan dengan melihat perbandingan yang menghasilkan respon (EP, indeks pengembangan, kekuatan mukoadhesif dan pelepasan obat) yang terbaik berdasarkan kriteria yang ingin dicapai.

Formula optimum tersebut terdiri dari 3% alginat dan 0,75% kitosan dengan nilai prediksi untuk tiap respon adalah sebagai berikut: EP sebesar 93,43%; IP pH 5,0 sebesar 0,0964; IP pH 6,8 sebesar 0,1989; kekuatan mukoadhesif sebesar 0,1613; k pH 5,0 sebesar 0,0433; dan k pH 6,8 sebesar 0,2128.

4.6. Pengujian Parameter Formula Optimum

Pengujian parameter formula hidrogel optimum bertujuan untuk mengetahui apakah hasil parameter uji meliputi EP, indeks pengembangan,

mukoadhesif hesperidin diperoleh dengan perbandingan kombinasi alginat dan kitosan masing-masing sebesar 3,00% (alginat) dan 0,75% (kitosan). Hasil pengujian menunjukkan bahwa formula optimum hidrogel mukoadhesif hesperidin

Tabel 2. Hasil Pengujian dan Analisis Parameter Formula Optimum (n=3, $\bar{x} \pm SD$)

Parameter	Hasil Prediksi	95% PI low	95% PI high	Hasil Uji	Signifikansi
EP	92,433	88,20	96,67	93,526 \pm 0,26	p>0,05
IP pH 5,0	0,0964	0,009	0,097	0,0962 \pm 0,00	p>0,05
IP pH 6,8	0,1989	0,200	0,200	0,1986 \pm 0,00	p>0,05
KM	0,1613	0,140	0,180	0,1611 \pm 0,00	p>0,05
k pH 5,0	0,0433	0,033	0,054	0,0451 \pm 0,00	p>0,05
k pH 6,8	0,2128	0,200	0,220	0,2171 \pm 0,00	p>0,05

Keterangan: n = jumlah data; \bar{x} = rata-rata; SD = standar deviasi; EP = efisiensi penyerapan; IP = indeks pengembangan; KM = kekuatan mukoadhesif; k = konstanta pelepasan obat; PI = *prediction interval*

kekuatan mukoadhesif, dan pelepasan obat yang diperoleh sesuai dengan hasil prediksi dari program. Hasil pengujian dan analisis parameter hidrogel optimum dengan perbandingan polimer alginat-kitosan = 3% : 0,75% dapat dilihat pada tabel 2.

Berdasarkan hasil uji beda menggunakan *independent t-test* pada tabel 2 menunjukkan bahwa nilai aktual dan nilai prediksi dari setiap parameter uji yang dihasilkan oleh formula optimum tidak berbeda signifikan dikarenakan nilai *p-value* > 0,05. Hal ini mengindikasikan bahwa persamaan yang disarankan oleh program dengan metode desain faktorial dapat memprediksi nilai-nilai yang akan dihasilkan oleh setiap respon pada formula optimum hidrogel.

5. Kesimpulan

Kombinasi polimer alginat-kitosan dalam matriks hidrogel mukoadhesif dapat meregulasi pelepasan hesperidin secara *in vitro*. Formula optimum hidrogel

memiliki nilai respon yang tidak berbeda bermakna antara hasil percobaan dan nilai teoritis.

6. Saran

Pengujian selanjutnya dapat melakukan modifikasi struktur hesperidin agar dapat memperbaiki karakter hesperidin sehingga akan meningkatkan kelarutan serta stabilitasnya, selain itu pengujian dapat dilanjutkan dengan melakukan uji *in vivo* pada hewan uji sehingga dapat diamati korelasi antara percobaan *in vitro-in vivo*.

Daftar Pustaka

1. Harris M, Zimmet P. Classification of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. 2nd ed. Chichester: Wiley; 1997. 9-23.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013. 23,34.

3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-1053.
4. Jung UJ, Lee MK, Jeong KS, Choi MS. The Hypoglycemic Effects of Hesperidin and Naringin are Partly Mediated by Hepatic Glucose-Regulating En-zymes in C57BL/KsJ-db/db Mice. *J Nutr*. 2004; 134(10): 2499-2503.
5. Ahmed OM, Ayman MM, Adel AM, Mohamed BA. Antidiabetic Effects of Hesperidin and Naringin in Type 2 Diabetic Rats. *Diabetol Croat*. 2012; 41(2): 53-67.
6. Garg A, Garg S, Zaneveld LJ, Singla AK. Chemistry and Pharmacology of The Citrus Bioflavonoid Hesperidin, Re-view Article. *Phytother Res*. 2001; 15(8): 655-669.
7. Marschütz MK, Caliceti P, Bernkop-Schnürch A. Oral Peptide Drug Delivery: Polymer Inhibitor Conjugates Protecting Insulin from Enzymatic Degradation In Vitro. *Biomaterials*, 2000; 21(14): 1499-1507.
8. Liu L, Sheardown H. Glucose Permeable Poly(Dimethyl Siloxane) Poly (N-Isopropyl Acrylamide) Network Polymers as Ophthalmic Biomaterials. *Bio-materials*, 2005; 26(3): 233-244.
9. Zhang XZ, Wu DQ, Chu CC. Synthesis, Characterization and Controlled Drug Release of Thermosensitive IPN-PNIPAAm Hydrogels. *Biomaterials*, 2004; 25(17): 3793-3805.
10. Rajendran A., Basu SK. Alginate - Chitosan Particulate System for Sustained Release of Nimodipine. *Trop J Pharm Res*. 2009; 8(5): 433-440.
11. Wittaya-Areekul S, Kruenate J, Prahsarn C. Preparation and In Vitro Evaluation of Mucoadhesive Properties of Alginate/Chitosan Microparticles Containing Prednisolone. *Int J Pharm*. 2006; 312(1-2): 113-118.
12. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels : Form Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery. *Drug Discov Today*. 2002; 15,7(10): 569-579.
13. Abu-Jdayil B, Fara DA. Modification of the Rheological Behaviour of Sodium Alginate by Chitosan and Multivalent Electrolytes. *Ital J Food Sci*. 2013; 25(2): 196-201.
14. Honary S, Maleki M, Karami M. The Effect of Chitosan Molecular Weight on the Properties of Alginate/Chitosan Microparticles Containing Prednisolone. *Trop J Pharm Res*. 2009; 8(1): 53-61.
15. Sansone F, Alessandra R, Pasquale DG, Francesco DS, Rita PA, Maria RL. Hesperidin Gastroresistant Microparticles by Spray-Drying: Preparation, Characterization, and Dissolution Profiles. *AAPS PharmSci Tech*. 2009; 10(2): 391-401.
16. Hyunh-Ba K. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulation, Methodologies, and Best Practice. Newark : Springer; 2008. 167.

17. Dogra S. A Chitosan-Polymer Hydrogel Bead System For A Metformin HCl Controlled Release Oral Dosage Form. *Thesis*. The University of Toledo. 2011. 18, 66.
18. He, H. Multifunctional Medical Device Based on pH-Sensitive Hydrogels for Controlled Drug Delivery. *Dissertation*. The Ohio State University. 2006. 8-10, 38,39, 56.
19. Rajput GC, Majmudar FD, Patel JK, Patel KN, Thakor RS, Patel BP, Rajgor NB. Stomach Specific Mucoadhesive Tablet as Controlled Drug Delivery System, Review Article. *Int. J Pharm Bio Res*. 2010; 1(1): 30-41.
20. Sansone F, Alessandra R, Pasquale DG, Francesco DS, Rita PA, Maria RL. Hesperidin Gastroresistant Microparticles by Spray-Drying: Preparation, Characterization, and Dissolution Profiles. *AAPS PharmSci Tech*. 2009; 10(2): 391-401.
21. Déat-Lainé E, Valérie H, Ghislain G, Jean-Francois J, Jean-Michel C, Muriel S, Eric B. Efficacy of Mucoadhesive Hydrogel Microparticles of Whey Protein and Alginate for Oral Insulin Delivery. *Pharm Res*. 2013; 30(3): 721-734.
22. Motwari SK, Chopra S, Talegaonkar S, Kohli K, Ahmed FJ, Khar RK. Chitosan-Sodium Alginate Nanoparticles as Submicroscopic Reservoirs for Ocular Delivery: Formulation, Optimisation and *In Vitro* Characterisation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 68(1): 513-525.
23. Tavakol M, Vasheghani-Fara-hani E, Hashemi-Najafabadi S. The Effect of Polymer and CaCl₂ Concentrations on the Sulfazalazine Release from Alginate-N,O-Carboxymethyl Chitosan Beads. *Biomaterials*. 2013; 17(5): 2-10.
24. Kim WT, Chung H, Shin IS, Yam, KL, Chung DH. Characterization of Calcium Alginate and Chitosan-Treated Calcium Alginate Gel Beads Entrapping Allyl Isothiocyanate. *Carbohydr Polym*. 2007; 71(2008): 566-573.
25. He P, Davis SS, Illum L. *In Vitro* Evaluation of the Mucoadhesive Properties of Chitosan Microspheres. *Int J Pharm*. 1998; 166(1): 75-88.